



IFW

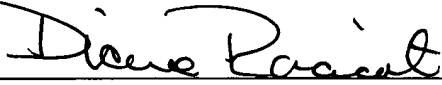
PATENT  
Attorney Docket No. CBO-002

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

APPLICANTS: Zimmermann *et al.* CONFIRMATION NO.: 4862  
SERIAL NO.: 10/722,113 GROUP NO.: Not yet assigned  
FILING DATE: November 25, 2003 EXAMINER: Not yet assigned  
TITLE: APPARATUS FOR DISPENSING LIQUIDS

**CERTIFICATE OF FIRST CLASS MAILING UNDER 37 C.F.R. 1.8**

I hereby certify that this correspondence, and any document(s) referred to as enclosed herein, is/are being deposited with the United States Postal Service as first class mail, postage prepaid, in an envelope addressed to the Commissioner for Patents, P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 on this 12<sup>th</sup> day of October 2004.

  
Diane Racicot

Commissioner for Patents  
P.O. Box 1450  
Alexandria, VA 22313-1450

Submitted herewith are:

1. Transmittal of Certified Copy of Priority Document (1 pg.);
2. Certified Copy of Priority Document (17 pgs.);
3. Return Receipt Postcard.



**PATENT**  
Attorney Docket No. CBO-002  
(10000/6)

**IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE**

APPLICANTS: Zimmermann et al. CONFIRMATION NO. 4862  
SERIAL NO.: 10/722,113 GROUP NUMBER: Not Yet Assigned  
FILING DATE: November 25, 2003 EXAMINER: Not Yet Assigned  
TITLE: Apparatus For Dispensing Liquids

**PRIORITY CLAIM AND/OR PRIORITY PAPERS UNDER 37 C.F.R. 1.55(a)**

Commissioner for Patents  
P.O. Box 1450  
Alexandria, VA 22313-1450

Sir:

Applicant submits the following papers with respect to the priority claim being made in this case:

Certified copy of the application from which priority is claimed:

Country: Germany  
Application No.: 102 55 595.8  
Filing Date: November 26, 2002

Please charge any fees due in connection with this matter to Deposit Account No. 20-0531.

Respectfully submitted,

John W. Forcier  
Attorney for the Applicants  
Testa, Hurwitz, & Thibeault, LLP  
125 High Street  
Boston, Massachusetts 02110

Date: October 12, 2004  
Reg. No.: 42,545

Tel. No. (617) 248-7675  
Fax: (617) 248-7100  
PTO Customer No. 021323  
3129530

CERTIFIED COPY OF  
PRIORITY DOCUMENT



BEST AVAILABLE COPY

## Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

**Aktenzeichen:** 102 55 595.8

**Anmeldetag:** 26. November 2002

**Anmelder/Inhaber:** CyBio AG, Jena/DE

**Bezeichnung:** Mehrkanaldosiervorrichtung mit automatischer Kalibrierung

**IPC:** G 01 N, G 01 F, B 01 L

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 14. November 2003  
Deutsches Patent- und Markenamt  
Der Präsident  
Im Auftrag

**Stark**

## Mehrkanaldosiervorrichtung mit automatischer Kalibrierung

Die Erfindung betrifft eine Mehrkanaldosiervorrichtung, wie sie gattungsgemäß aus  
5 der WO 00/01798 bekannt ist.

Für Mehrkanaldosiervorrichtungen, die heute vorrangig in vollautomatischen Laborgeräten in der pharmakologischen, molekularbiologischen, biochemischen und chemischen Forschung eingesetzt werden, steht grundsätzlich die permanente  
10 Aufgabe, eine Vielzahl von winzigen Volumina flüssiger Reagenzien (Dispensierflüssigkeit) in kürzester Zeit örtlich und mengenmäßig präzise dosiert auf eine Mikrotitrationsplatte abzugeben. Dabei geht der Trend zu immer kleineren Volumina (Tests), die in einem zunehmend kleineren Rasterabstand zueinander angeordnet werden (Testmuster). Im Unterschied zu vergleichbaren Vorrichtungen für  
15 die Drucktechnik sollen Mehrkanaldosiervorrichtungen auch geeignet sein, Flüssigkeiten unterschiedlicher physikalischer Eigenschaften, wie der Viskosität, zu dispensieren oder Muster aus Tests unterschiedlicher Dispensierflüssigkeiten und/oder Volumina zu erstellen.

20 Gattungsgleiche Dosiervorrichtungen unterscheiden sich unter anderem in der Art und Weise, wie die Dispensierflüssigkeit zur jeweiligen Abgabeöffnung eines Dosierkanals (Spitze bzw. Düse) gelangt und mit welchen technischen Mitteln eine dosierte Abgabe bewirkt wird.

Bezüglich der Aufnahme der Dispensierflüssigkeit unterscheiden sich bekannte  
25 Vorrichtungen in solche, bei denen die Dispensierflüssigkeit über die Abgabeöffnung (von vorn) angesaugt wird (pick up dispenser) und solche, bei denen die Dispensierflüssigkeit von hinten zur Auslassöffnung gefördert wird (bulk reagent dispenser). Zur Unterscheidung wird die Auslassöffnung bei pick up dispensern als Spitze und bei bulk reagent dispensern als Düse bezeichnet.

30 Teilt man die bekannten Vorrichtungen danach ein, mit welchen Mitteln eine dosierte Abgabe erfolgt, so ist erst einmal grundsätzlich zu unterscheiden in technische Lösungen, bei denen die Abgabe nur über alle Spitzen/Düsen gemeinsam (manifold)

Systeme) und solche, bei denen die Abgabe jeder einzelnen Spitze/Düse gesteuert erfolgen kann (multi single channel Systeme).

- Um mit einem manifold System über alle Düsen ein gleiches Volumen abgeben zu können, sind aus dem Stand der Technik insbesondere unterschiedliche Verteilerstrukturen bekannt, mit denen die Dispensierflüssigkeit aus einem gemeinsamen Vorratsbehälter auf die Düsen gleichmäßig verteilt werden soll. Solche Verteilerstrukturen sind beispielsweise in der US 5,441,204 und im EP 1 036 594 offenbart. Die gleichmäßige Abgabe der Tropfen ist in der US 5,441,204 durch ein elektrostatisches Prinzip realisiert, indem die kontinuierlich geförderte Flüssigkeit elektrostatisch aufgeladen und durch ein elektrisches Feld von der Oberfläche der Spitze abgelöst wird. In der EP 1 036 594 wird die Flüssigkeit mit einer hohen Geschwindigkeit über eine elastische Verbindung und einen Verteiler zu den Auslässen befördert. Bei abruptem Stop des Flüssigkeitsstromes, der kurzzeitig aufgrund der Trägheit bestehen bleibt und dadurch ein Zusammenziehen der elastischen Verbindung bewirkt, reißt der Strahl aufgrund der hohen kinetischen Energie ab, ohne einen Tropfen zu bilden. Flüssigkeitsreste werden mit dem Entspannen der Verbindung aus den Auslässen zurückgezogen.
- Diese technische Lösungen setzen zwingend voraus, dass alle Düsen aus einem gemeinsamen Vorratsbehälter gespeist werden, wodurch über alle Düsen immer nur die gleiche Dispensierflüssigkeit abgegeben werden kann. Es besteht damit nicht die Möglichkeit, ein Testmuster unterschiedlicher Dispensierflüssigkeiten zu erstellen. Auch kann in der Abgabemenge der Düsen untereinander nicht differenziert werden.

In der Patentanmeldung WO 00/01798 ist eine Mehrkanaldosiervorrichtung beschrieben, bei der alle Düsen sowohl aus einem gemeinsamen als auch aus unterschiedlichen Vorratsbehältern befüllt und auch gezielt unterschiedliche Volumina abgegeben werden können.

Die einzelnen Düsen bilden jeweils mit einer Spritzenpumpe, einer elastischen Verbindung und einem Ventil zueinander unabhängige Dosierkanäle. Über den definierten Hub der Spritzenpumpe wird in die mit Dispensierflüssigkeit gefüllte

elastische Verbindung ein zusätzliches Volumen eingebracht, welches zu einer Ausdehnung und damit zu einem Überdruck in der am anderen Ende mittels des Ventils geschlossenen Verbindung kommt. Mit dem Öffnen des Ventils wird genau dieses zusätzliche Volumen abgegeben.

5

Im US Patent 5,741,554 ist eine Dosiervorrichtung mit einer Druckpumpe und einem konventionellen Ventil beschrieben. Die Druckpumpe, eine Spritzenpumpe gefüllt mit Dispensierflüssigkeit, ist mit einem Schlauch verbunden, an dessen anderem Ende nahe der Düse ein Magnetventil angeordnet ist. Der Kolben der Spritzenpumpe wird  
10 motorisch mit einer definierten Geschwindigkeit angetrieben, die für die Durchflussrate bestimmend ist. Gemeinsam mit der Frequenz des Ventils bestimmt sie das dispensierte Volumen. Wenn die Pumpe z.B. eine Durchflussrate von 1 ml/s erzeugt und die Frequenz des Öffnungs-/Schließzyklus des Ventils 100 pro Sekunde beträgt, ist die Tropfengröße 10 nl.

15

Beide aufgezeigte Grundprinzipien für die Dosierung des Dispensiervolumens, nämlich über einen Weg (Hub der Spritzenpumpe) oder eine Zeit (Öffnungszeit des Ventils) lassen sich mit einer Vielzahl weiterer Beschreibungen belegen. Bei allen diesen technischen Lösungen ist es eine permanente Aufgabe, dass der  
20 Variationskoeffizient (CV) (Abweichung der einzelnen Dispensionsvolumina von deren Mittelwert) des Einzeldispensierers (Dosierkanal) möglichst klein gehalten wird. Variationskoeffizienten von kleiner 2% bei einer Volumenabgabe von 500 nl und kleiner 5% bei 50 nl sind typisch. Einen Variationskoeffizienten, bezogen auf den Mittelwert aller Einzeldispensierer (Dosierkanäle) einer Mehrkanaldosiervorrichtung,  
25 geben die Hersteller in der Regel nicht an. Schon allein aufgrund der mechanischen Toleranzen der Dosierkanäle zueinander muss dieser erheblich größer sein. Vermutlich erfolgt eine weitest mögliche Anpassung der Dosierkanäle zueinander im Stand der Technik nur durch eine gezielte Auswahl der Komponenten bei der Montage der Module. Vorstellbar ist es auch, dass das Abgabevolumen der einzelnen  
30 Spitzen/Düsen der einzelnen Dosierkanäle mit externen Messmitteln gemessen wird und aus den unterschiedlichen Messergebnissen unterschiedliche Steuersignale für die einzelnen Dosierkanäle gebildet werden, um Toleranzen in der Volumenabgabe bei gleichem Hub der individuellen Spritzenpumpen bzw. gleicher Öffnungszeit der

individuellen Ventile durch einen individuellen Hub bzw. eine individuelle Öffnungszeit auszugleichen. Eine solche Kalibrierung setzt das Vorhandensein geeigneter Messmittel voraus und kann nicht ohne weiteres an einer Mehrkanaldosiervorrichtung durchgeführt werden, die in einem Laborgerät integriert ist.

5 In der Patentanmeldung WO 02/33423 ist eine Dispensiervorrichtung beschrieben, bei der das Dispensiervolumen eines jeden Dispensierkanals jeweils über die Öffnungszeit eines Ventils geregelt wird. In den einzelnen Dispensierkanälen sind Mittel zum Messen des Durchflussvolumens (Flusssensoren) vorhanden sowie  
10 elektronische Mittel, die auf die Messwerte reagierend das Ventil ansteuern. Eine vom Patentanmelder angebotene 8-Kanal-Dispenservorrichtung, die auf die hier geschützte technische Lösung aufbaut, verspricht einen Variationskoeffizienten CV von kleiner 5 % (bezogen auf den Mittelwert über alle Dispensierkanäle) für eine Volumenabgabe im Bereich von 50 nl - 10 µl.

15 Vorteilhaft gegenüber den sonstig aufgezeigten Lösungen ist, dass nicht über die Steuerung einer Zeit oder eines Weges für das Dosiervolumen bestimmt wird, sondern das Durchflussvolumen als Regelgröße dient. Sämtliche Toleranzen, die das Dosiervolumen bis hin zum Flusssensor beeinflussen können, bleiben ohne Einfluss auf den Variationskoeffizienten. Dafür gehen die Toleranzen der Flusssensoren direkt  
20 ein, insbesondere die Unterschiede innerhalb einer Mehrkanaldosiervorrichtung.

Nachteilig ist außerdem die zwingende Notwendigkeit der hohen Anzahl von Flusssensoren, die in gleicher Menge benötigt werden, wie die Vorrichtung Dosierkanäle ausweist. Für den Fachmann verständlich müssen die Flusssensoren ein sehr kurzes Reaktionsvermögen haben, um eine möglichst genaue Volumenabgabe  
25 zu erreichen. Solche Flusssensoren sind technologisch aufwendig und wenig robust.

Es ist die Aufgabe der Erfindung, eine Mehrkanaldosiervorrichtung zu schaffen, die eine automatische Kalibrierung der einzelnen Dosierkanäle zueinander erlaubt.

30 Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß mit den Merkmalen des Anspruchs 1 gelöst.

Vorteilhafte Ausführungen sind in den Unteransprüchen beschrieben.

Es ist erfindungswesentlich, dass in einer Vorrichtung entsprechend einem multi-single-channel-System ein Flusssensor integriert wird und zwischen dem Flusssensor und jeder Düse Pfade gleichen fluidischen Widerstandes vorhanden sind. Das Messen des absoluten Durchflussvolumens, wofür ein Flusssensor üblicherweise verwendet wird, ist hier nicht die eigentliche Zielstellung, sondern nur Mittel zum Zweck der Kalibrierung.

Der besondere Vorteil der Erfindung besteht darin, dass der Variationskoeffizient (CV) über alle Dosierkanäle für Mehrkanaldosiervorrichtungen mit zeitgesteuerten Mikroventilen wesentlich verbessert werden kann, indem die Wirkung der Haupteinflussfaktoren steuertechnisch aufgehoben wird. Haupteinflussfaktoren sind zum Einen die mechanischen Toleranzen der einzelnen Verbindungen zu den Düsen, einschließlich der Ventile und Düsen (örtliche Toleranzen) sowie mögliche zeitliche Veränderungen, z.B. durch Beschichtung oder Wechsel der Düsen, Temperaturänderungen und Alterung der Flüssigkeiten, die zur Änderung der Viskosität führen (zeitliche Toleranzen). Zum Zweck der Kalibrierung werden die Mikroventile der einzelnen Dosierkanäle zeitlich nacheinander für eine Reihe definierter Zeiten geöffnet. Das vom Flusssensor pro Öffnungszeit jeweils erfasste Durchflussvolumen generiert ein Signal, das jeweils einem Mikroventil und einer Öffnungszeit zugeordnet abgespeichert wird. Zur Erhöhung der Genauigkeit kann auch das gleiche Mikroventil mehrfach hintereinander für die gleiche Zeit geöffnet werden und die entsprechenden Signale integriert werden und als Integrationssignal jeweils einem Mikroventil und einer Öffnungszeit zugeordnet abgespeichert werden. Aus den Speicherwerten werden durch Interpolation Messkurven für die einzelnen Mikroventile gebildet, mittels denen dann jedem praktisch sinnvollen Abgabevolumen eine Öffnungszeit für ein individuelles Ventil zugeordnet werden kann. Diese Messwertverarbeitung bis hin zur Abgabe der Steuersignale an die Mikroventile geschieht in einer Steuereinheit. Die Kalibrierung kann beliebig oft zwischen den Dispensiervorgängen wiederholt werden, um die Messkurven zu korrigieren. Durch die Integration nur eines Flusssensor kann mit geringem materiellen und technischen Aufwand eine Mehrkanaldosiervorrichtung geschaffen werden, die automatisch kalibrierbar ist.



Die Erfindung soll nachfolgend anhand von Zeichnungen an 3 Ausführungsbeispielen näher erläutert werden. Hierzu zeigen wie folgt:

5 Fig. 1: eine Prinzipdarstellung für ein erstes Ausführungsbeispiel, bei dem ein Flusssensor in einem Kalibriermittelpfad angeordnet ist,

Fig. 2: eine Prinzipdarstellung für ein zweites Ausführungsbeispiel, bei dem ein Flusssensor in einem Spülmittelpfad angeordnet ist,

10 Fig. 3: eine Prinzipdarstellung für ein drittes Ausführungsbeispiel, bei dem ein Flusssensor in einem Dosiermittelpfad angeordnet ist.

In Fig. 1 ist eine Prinzipskizze für ein erstes Ausführungsbeispiel einer erfindungsgemäßen Mehrkanaldosiervorrichtung, funktionierend nach dem Prinzip  
15 eines bulk reagent dispensers, mit vier Dosierkanälen 1 (1.1 bis 1.4) dargestellt. Praktisch wird eine solche Vorrichtung eher mit acht oder einem Mehrfachen von acht Dosierkanälen 1 ausgeführt, wobei eine erfindungsgemäße Vorrichtung unabhängig von der Anzahl der Dosierkanäle 1 gleichermaßen von Vorteil ist. Ein Dosierkanal 1 besteht jeweils aus einer Düse 2, die mit der Auslassöffnung 3 eines  
20 Mikroventils 4 verbunden ist.

Die Mikroventile 4 verfügen jeweils über eine erste Zuführöffnung 5, die jeweils über ein Durchlassventil 7 mit jeweils einem Ausgang eines Kalibriermittelverteilers 8 verbunden ist. Der Kalibriermittelverteiler 8 ist so aufgebaut, dass die über dessen  
25 einzigen Eingang eingespeiste Kalibrierflüssigkeit gleichmäßig auf die Dosierkanäle 1 verteilt wird. D.h. die Pfade zwischen dem Eingang und den Ausgängen sind identisch und haben somit den gleichen fluidischen Widerstand. Im Pfad zwischen dem Eingang des Kalibriermittelverteilers 8 und dem Kalibriermittelbehälter 9 ist ein Flusssensor 10 angeordnet. Zum Spülen der Vorrichtung kann der Kalibriermittelverteiler 8 zeitweise mit einem Spülmittelsammelbehälter 18 verbunden  
30 werden.

Eine jeweils zweite Zuführöffnung 6 eines jeden Mikroventils 4 ist über ein Ventil 11 wahlweise jeweils mit einem Dispensiermittelgefäß 12 bzw. einem der Ausgänge eines Spülmittelverteilers 13 verbunden. Der Spülmittelverteiler 13 ist so konzipiert,

dass er die Spülflüssigkeit, die ihm über seinen einzigen Eingang aus einem Spülmittelgefäß 14 zugeführt wird, gleichmäßig auf die Dosierkanäle 1 verteilt. Die Zuführöffnungen 5, 6 können bei geschlossenem Mikroventil 4 auch wechselweise zur Abführung der sie durchsetzenden Flüssigkeit dienen. Somit kann die

5 Dispensierflüssigkeit auch über die Mikroventile 4 hinaus zum Kalibriermittelverteiler 8 hin gedrückt werden. Die sich daraus ergebenden Vorteile für die Kalibrierung sollen an späterer Stelle erläutert werden. Ein für die Vorrichtung geeignetes Mikroventil ist in der EP 1099480 beschrieben.

Die Gesamtvorrichtung stellt bei geschlossenen Mikroventilen 4 ein geschlossenes

10 druckdichtes System dar. Alle Verbindungen zwischen den Gefäßen 9, 12, 14 und den Auslassöffnungen 3 der Mikroventile 4 sind entlüftet und mit einer der Flüssigkeiten gefüllt. Über die Zuführung von Druckluft oder einem unter Druck stehenden Gas mittels einer Druckquelle 19, (z.B. elektronisch geregelte Pumpe, Druckluftflasche, Edelgasflasche) wahlweise in das Kalibriermittelgefäß 9, die

15 Dispensiermittelgefäße 12 oder das Spülmittelgefäß 14 und ein hierzu korrelierendes Schalten der Ventile 11, der Durchlassventile 7 und der Mikroventile 4 kann über die Düsen 2 dispensiert werden.

Ein erfindungswesentliches Merkmal der Vorrichtung ist die Einbindung eines Flusssensors 10 zur automatischen Kalibrierung der Dosierkanäle 1 zueinander. In

20 dem ersten aufgezeigten Ausführungsbeispiel soll, wie bereits erwähnt, der Flusssensor 10 unmittelbar am Eingang des Kalibriermittelverters 8 angeordnet sein. Grundsätzlich kann eine Kalibrierung mit der Kalibrierflüssigkeit oder aber mit der Dispensierflüssigkeit vorteilhaft sein. Eine Kalibrierung mit der Spülflüssigkeit ist theoretisch ebenfalls möglich, hat aber bei diesem ersten Ausführungsbeispiel keine

25 Vorteile gegenüber den anderen beiden Möglichkeiten.

Zur Kalibrierung der Dosierkanäle 1 mit Kalibrierflüssigkeit müssen die beiden Flüssigkeitssäulen einerseits der Kalibrierflüssigkeit und andererseits der Dispensierflüssigkeit oder der Spülflüssigkeit aus Sicht des Flusssensors 10 hinter dem

30 Mikroventil 4 zusammentreffen, d.h. an jeweils beiden Zuführöffnungen 5, 6 der Mikroventile 4 steht die Kalibrierflüssigkeit an. Wird nun z.B. zur Kalibrierung des ersten Dosierkanals 1.1 das erste Durchlassventil 7.1 geöffnet, während die anderen Durchlassventile 7.2 bis 7.4 geschlossen sind und Druckluft in das Kalibriermittelgefäß

- 9 eingeleitet, so wird die Kalibrierflüssigkeit durch die erste Düse 2.1 abgegeben, solange das erste Mikroventil 4.1 geöffnet ist. Die Düse 2.1 wird jetzt über eine Reihe verschiedener Zeiten geöffnet. Nach dem gleichen Zeitregime werden die anderen Düsen 2.2-2.4 anschließend sequenziell über jeweils eine definierte Zeit geöffnet. Das
- 5 vom Flusssensor 10 pro Öffnungszeit jeweils erfasste Durchflussvolumen generiert ein Signal, das jeweils einem Mikroventil 4 und einer Öffnungszeit zugeordnet abgespeichert wird. Durch Interpolation der Messwerte (Signale) kann für jeden Dosierkanal 1 eine Messkurve erstellt werden, über die jeder Öffnungszeit individuell für den jeweiligen Dosierkanal 1 ein Durchflussvolumen zugeordnet werden kann.
- 10 Toleranzen der einzelnen Dosierkanäle 1 zueinander führen dazu, dass der Flusssensor 10 das gleiche Durchflussvolumen für die einzelnen Dosierkanäle 1 nach unterschiedlicher Zeitdauer misst, so dass unterschiedliche Messkurven entstehen. Entsprechend werden beim Dispensiervorgang die einzelnen Ventile 11 unterschiedlich lang geöffnet, um ein gleiches Volumen abzugeben. Örtliche
- 15 Toleranzen werden damit in ihrem Einfluss auf den Variationskoeffizienten ausgeschlossen. Eine Kalibrierung des Flusssensors 10 ist nicht notwendig, da die Kalibrierung für alle Dosierkanäle 1 mit demselben Flusssensor 10 erfolgt. Die Kalibrierung mit einer Kalibrierflüssigkeit hat den Vorteil, dass keine wertvolle Dispensierflüssigkeit verloren geht. Es ist dem Fachmann allerdings klar, dass diese
- 20 Kalibrierung die örtlichen Toleranzen nur dann wirklich ausschließen kann, wenn die Dispensierflüssigkeit in ihren physikalischen Eigenschaften, insbesondere der Viskosität nahezu der Kalibrierflüssigkeit entspricht.

- Wie bereits erwähnt, kann eine Kalibrierung einer Vorrichtung nach dem ersten
- 25 Ausführungsbeispiel auch mit der Dispensierflüssigkeit erfolgen. Zu diesem Zweck müssen die beiden Flüssigkeitssäulen einerseits der Kalibrierflüssigkeit und andererseits der Dispensierflüssigkeit aus Sicht des Flusssensors 10 vor dem Mikroventil 4 zusammentreffen, d.h. an jeweils beiden Zuführöffnungen 5, 6 der Mikroventile 4 steht die Dispensierflüssigkeit an. Das seitens der ersten
- 30 Zuführöffnung 5 anstehende Volumen der Dispensierflüssigkeit muss dabei größer dem Volumen sein, welches zur Kalibrierung durch das Mikroventil 4 hindurch gelassen wird. Wird nun z.B. zur Kalibrierung des ersten Dosierkanals 1.1 das erste Durchlassventil 7.1 geöffnet, während die anderen Durchlassventile 7.2 bis 7.4

geschlossen sind und Druckluft in das Kalibriermittelgefäß 9 eingeleitet, so wird die Dosierflüssigkeit zurückgedrängt und durch die erste Spitze 2.1 abgegeben, solange das erste Mikroventil 4.1 geöffnet ist.

- 5 Unterstellt man, dass die Dosierflüssigkeit eine höhere Viskosität hat als die Kalibrierflüssigkeit, so wird bei gleichem Druck die Fließgeschwindigkeit geringer und damit für ein gleiches Abgabevolumen die Öffnungszeit des Mikroventils 4.1 länger sein. Die einzelnen Dosierkanäle 1 können so für unterschiedliche Dosierflüssigkeiten aber auch für die gleiche Dosierflüssigkeit kalibriert werden, ohne dass der Flusssensor 10 mit der Dosierflüssigkeit in Kontakt kommt.

10

Ein zweites Ausführungsbeispiel, dargestellt in Fig. 2, soll sich im Wesentlichen dadurch zum ersten Ausführungsbeispiel unterscheiden, dass der Flusssensor 10 am Eingang des Spülmittelverteilers 13 angeordnet ist. Die Vorrichtung kann damit um den Teil der Kalibriermittelzuführung reduziert werden. Es ist grundsätzlich auch kein  
15 Mikroventil 4 mit zwei Zulauföffnungen 5, 6 notwendig. Allerdings ist seine Verwendung schon allein für die Entlüftung von Vorteil. Die Kalibrierung erfolgt, wie bereits beschrieben, für die einzelne Dosierkanäle 1 nacheinander, indem über die Spitzen 2 die Spülflüssigkeit abgegeben wird. Im Vergleich zur Kalibrierung mit einer Kalibrierflüssigkeit besteht hier der Nachteil darin, dass die Kalibrierung mit einer  
20 Flüssigkeit erfolgt, die ganz andere physikalische Eigenschaften haben kann als die Dispensierflüssigkeit. Der Aufwand für eine Vorrichtung gemäß dem zweiten Ausführungsbeispiel ist allerdings deutlich geringer als für eine solche nach dem ersten Ausführungsbeispiel.

- Da die Empfindlichkeit der Flusssensoren 10 mit der Geschwindigkeit der sie  
25 durchfließenden Flüssigkeit wächst, kann die Verringerung des Pfadquerschnittes im Bereich des Flusssensors 10 bei gleichem Durchflussvolumen erhöht werden. Um jedoch einen großen Durchfluss der Dosierkanäle 1 mit Spülflüssigkeit zu ermöglichen, muss der Pfadquerschnitt gerade am Eingang des Spülmittelverteilers 13 groß sein. Vorteilhafterweise wird der Pfad hier aufgeteilt in einen Pfad kleinen  
30 Querschnitts, in dem der Flusssensor 10 eingebracht wird und einen parallel verlaufenden Pfad großen Querschnitts By-Pass 20.

In einem dritten Ausführungsbeispiel, dargestellt in Fig. 3, soll gegenüber dem zweiten Ausführungsbeispiel nicht jedem Dosierkanal 1 ein eigenes Dispensiermittelgefäß 12 zugeordnet sein, sondern es sollen alle Dosierkanäle 1 aus einem gemeinsamen Dosiermittelgefäß 17 gespeist werden. Statt der Alternative  
5 individuelles Dispensiermittelgefäß 12 oder gemeinsames Dosiermittelgefäß 17 kann die Vorrichtung selbstverständlich auch mit beiden Versorgungsvarianten ausgestattet sein. Im Falle eines gemeinsamen Dosiermittelgefäßes 17 bedarf es eines zum Spülmittelverteiler 13 analogen Dosiermittelverteilers 15 für die Dosierflüssigkeit. Der Flusssensor 10 soll sich entsprechend am Eingang des Dosiermittelverteilers 15  
10 befinden.

Grundsätzlich könnte auch pro Dosierkanal 1, nahe den Zuführöffnungen 5 oder 6, jeweils ein Flusssensor 10 eingebracht werden. Der Vorteil der möglichen zeitgleichen Kalibrierung wiegt die Nachteile der Mehrkosten und des zusätzlichen  
15 Kalibrierungsaufwandes für die Flusssensoren 10 zueinander jedoch nicht auf. , Mit dem Einbringen eines Flusssensors 10 in eine Mehrkanaldosiervorrichtung wird die Möglichkeit geschaffen, ohne externe Kalibrierungsmittel die Vorrichtung einmalig vor Benutzungsbeginn oder auch beliebig mehrmalig z.B. nach dem Austauschen von Mikroventilen 4 oder Düsen 2 oder aber bei Verwendung anderer  
20 Dispensierflüssigkeiten sowie insbesondere in Prozesspausen zwischen dem Dispensieren von zwei Mikrotitrationsplatten zu kalibrieren.

## Aufstellung der verwendeten Bezugszeichen

	1	Dosierkanal
	2	Düse
5	3	Auslassöffnung
	4	Mikroventil
	5	erste Zuführöffnung
	6	zweite Zuführöffnung
	7	Durchlassventil
10	8	Kalibriermittelverteiler
	9	Kalibriermittelgefäß
	10	Flusssensor
	11	Ventil
	12	Dispensiermittelgefäß
15	13	Spülmittelverteiler
	14	Spülmittelgefäß
	15	Dosiermittelverteiler
	16	Steuereinheit
	17	Dosiermittelgefäß
20	18	Spülmittelsammelbehälter
	19	Druckquelle
	20	By-Pass

## Patentansprüche

1. Mehrkanaldosiervorrichtung mit automatischer Kalibrierung mit mehreren Dosierkanälen(1) jeweils mit einer Düse (2) und einem Mikroventil (4), wobei die Mikroventile (4) jeweils eine Auslassöffnung (3) aufweisen, die jeweils mit einer Düse (2) in Verbindung steht und jeweils wenigstens eine Zuführöffnung (5 oder 6) an den Mikroventilen (4) vorhanden ist, die jeweils mit einem Ausgang eines Verteilers (8, 13 oder 15) verbunden ist, dessen Eingang über einen Flusssensor (10) mittelbar mit einem mit einer Flüssigkeit gefüllten Gefäß (9, 14 oder 17) in Verbindung steht und die Pfade zwischen dem Eingang und den Ausgängen einen gleichen fluidischen Widerstand aufweisen sowie einer Druckquelle (19) zur Erzeugung eines Überdrucks im Gefäß (9, 14 oder 17) und einer Steuereinheit (16) die, verbunden mit dem Flusssensor (10) und den Mikroventilen (4), die für die Mikroventile (4) individuelle Steuersignale aus den während der Kalibrierung der vom Flusssensor (10) erhaltenen Signale generiert.
2. Mehrkanaldosiervorrichtung nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, dass die Zuführöffnungen (5 oder 6) erste Zuführöffnungen (5) und zweite Zuführöffnungen (6) sind, wobei die ersten Zuführöffnungen (5) jeweils mit einem Ausgang des Verteilers (8, 13 oder 15) verbunden sind, der hier ein mit Kalibriermittel gefüllter Kalibriermittelverteiler (8) ist, und die zweiten Zuführöffnungen (6) jeweils eine Verbindung mit jeweils einem Dispensiermittelgefäß (12) aufweisen, dass an den ersten Zuführöffnungen (5) die Kalibrierflüssigkeit und an den zweiten Zuführöffnungen (6) die Dispensierflüssigkeit ansteht und bei Beaufschlagung des Gefäßes (9, 14 oder 17), das hier ein Kalibriermittelgefäß (9) ist, mit Druck über ein geöffnetes Mikroventil (4) Kalibrierflüssigkeit abgegeben wird, wodurch die Dosierkanäle zueinander mit der Kalibrierflüssigkeit kalibriert werden.
3. Mehrkanaldosiervorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Zuführöffnungen (5 oder 6) erste Zuführöffnungen (5) und zweite Zuführöffnungen (6) sind, wobei die ersten Zuführöffnungen (5) jeweils mit einem Ausgang des Verteilers (8, 13 oder 15) verbunden sind, der hier ein mit

5 Kalibriermittel gefüllter Kalibriermittelverteiler (8) ist, und die zweiten Zuführöffnungen (6) jeweils eine Verbindung mit jeweils einem Dispensiermittelgefäß (12) aufweisen, dass an den ersten Zuführöffnungen (5) und an den zweiten Zuführöffnungen (6) die Dispensierflüssigkeit ansteht und bei Beaufschlagung des Gefäßes (9, 14 oder 17), das hier ein Kalibriermittelgefäß (9) ist, mit Druck über ein geöffnetes Mikroventil (4) Dispensierflüssigkeit abgegeben wird, wodurch die Dosierkanäle (1) zueinander mit unterschiedlichen Dispensierflüssigkeiten kalibriert werden können.

10 4. Mehrkanaldosiervorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,  
dass der Verteiler (8, 13 oder 15) ein Spülmittelverteiler (13) ist und das Gefäß (9,  
14 oder 17) ein Spülmittelgefäß (14) ist und beide miteinander mittelbar  
verbunden sind, wodurch parallel zum Durchfluss durch den Flusssensor (10) ein  
By-Pass (20) vorhanden ist, der ein hohes Durchsatzvolumen der Spülflüssigkeit  
15 ermöglicht.



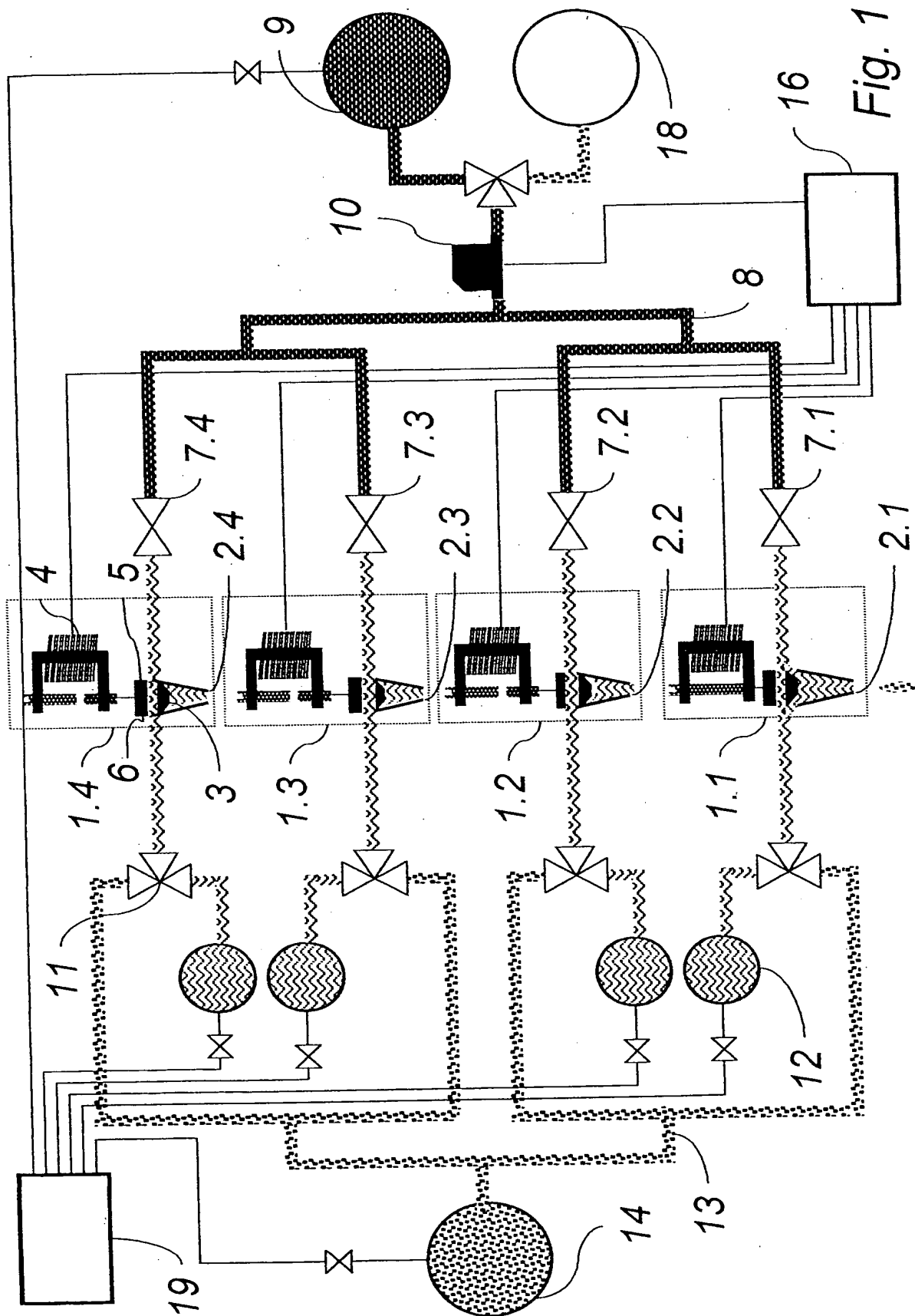


Fig. 1

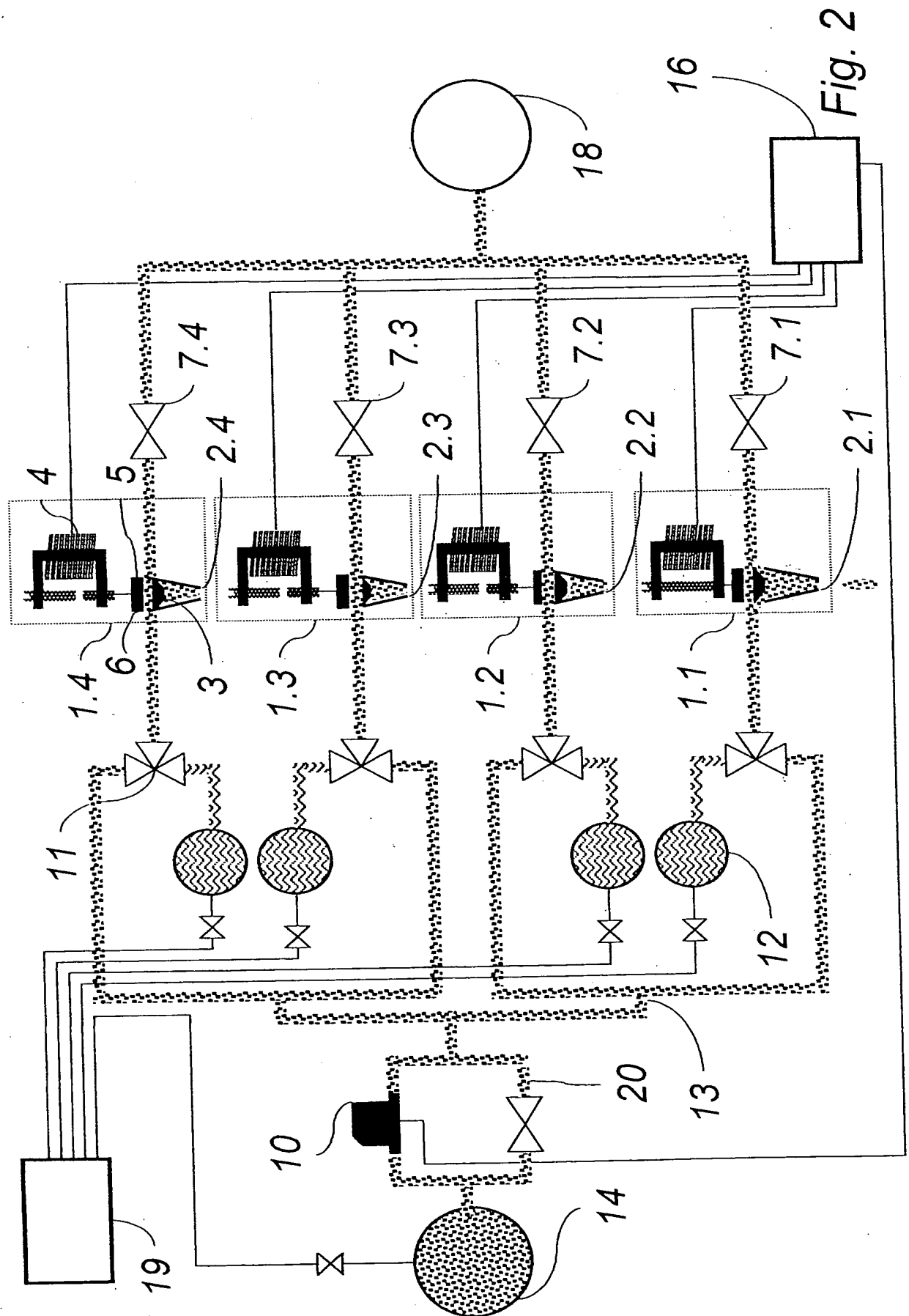


Fig. 2

